

**Uso de probióticos em pacientes com doença de Parkinson: a importância do eixo  
intestino-cérebro e dietoterapia – uma revisão de literatura**

**Use of probiotics in patients with Parkinson's disease: the importance of the gut-brain  
axis and dietotherapy – a literature review**

**Uso de probióticos en pacientes con enfermedad de Parkinson: la importancia del eje  
intestino-cerebro y la dietoterapia - una revisión de la literatura**

Recebido: 02/08/2020 | Revisado: 15/08/2020 | Aceito: 18/08/2020 | Publicado: 21/08/2020

**Rosiene Batista Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9584-6874>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [rosiene\\_bs@hotmail.com](mailto:rosiene_bs@hotmail.com)

**Heriberto Alves dos Anjos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9234-1085>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [heribertoanjos@yahoo.com.br](mailto:heribertoanjos@yahoo.com.br)

**Thawanny Tavares Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7339-5435>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [tavaresthawanny26@gmail.com](mailto:tavaresthawanny26@gmail.com)

**Victor Déda De Melo Rocha Correia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-2067>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [victordedabjj@gmail.com](mailto:victordedabjj@gmail.com)

**Resumo**

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença degenerativa mais comum do sistema nervoso central afetando entre 1 a 2 pessoas em cada 1.000 e a sua prevalência aumenta com a idade afetando cerca de 1% da população acima de 60 anos. Estudos na comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino vem mostrando que alterações na microbiota intestinal podem potencialmente desempenhar um papel importante na DP e tendo relatado

sintomas gastrointestinais (constipação, disfagia, distúrbios de hipersalivação e deglutição). Evidências atuais sugerem que a saúde e a composição do microbioma intestinal se deve ao efeito da dieta e ao uso de probióticos. Esse trabalho teve como objetivo avaliar a utilização dos probióticos e a terapia nutricional da DP. A pesquisa bibliográfica foi realizada usando o critério PICO para extrair evidências de estudos relevantes de artigos publicados no PubMed, ScienceDirect e MEDLINE, selecionando apenas artigos com estudos clínicos randomizado e revisões. Mesmo com um número limitado de estudos de qualidade em seres humanos, encontramos pesquisas que ressaltaram a importância do uso de probióticos e da dieta em pacientes com DP, por trazer benefícios da motilidade gastrointestinal, contribuir para a simbiose do TGI e melhora na consistência das fezes. Conclui-se que o uso de probióticos mostra como um bom método de intervenção para pacientes com DP. Pesquisas futuras devem se concentrar no eixo da intestino-cérebro e investigar como as populações microbianas exercem efeitos patogênicos, bem como a sua interação com dietas e medicamentos.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; Probióticos; Microbiota; Neuroimunomodulação; Dietoterapia.

### **Abstract**

Parkinson's disease (PD) is the second most common degenerative disease of the central nervous system affecting between 1 and 2 people in 1,000 and its prevalence increases with age, affecting about 1% of the population over 60 years. Studies in the bidirectional communication between the brain and the intestine have shown that changes in the intestinal microbiota can potentially play an important role in PD and have reported gastrointestinal symptoms (constipation, dysphagia, hypersalivation and swallowing disorders). Current evidence suggests that the health and composition of the intestinal microbiome are due to the effect of diet and the use of probiotics. This study aimed to evaluate the use of probiotics and nutritional therapy for PD. The literature search was performed using the PICO criterion to extract evidence of relevant studies from articles published in PubMed, ScienceDirect, and MEDLINE, selecting only articles with randomized clinical studies and reviews. Even with a limited number of quality studies in humans, we found research that highlighted the importance of using probiotics and diet in patients with PD, as it brings benefits to gastrointestinal motility, contributes to the symbiosis of GIT and improves stool consistency. It is concluded that the use of probiotics is a good intervention method for patients with PD.

Future research should focus on the gut-brain axis and investigate how microbial populations exert pathogenic effects, as well as their interaction with diets and medications.

**Keywords:** Parkinson's disease; Probiotics; Microbiota; Neuroimmunomodulation; Dietotherapy.

## Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad degenerativa más común del sistema nervioso central que afecta a entre 1 y 2 personas en 1,000 y su prevalencia aumenta con la edad, afectando aproximadamente al 1% de la población mayor de 60 años. Los estudios en la comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino han demostrado que los cambios en la microbiota intestinal pueden desempeñar un papel importante en la EP y han informado síntomas gastrointestinales (estreñimiento, disfagia, hiperesalivación y trastornos de la deglución). La evidencia actual sugiere que la salud y la composición del microbioma intestinal se deben al efecto de la dieta y al uso de probióticos. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el uso de probióticos y terapia nutricional para la EP. La búsqueda en la literatura se realizó utilizando el criterio PICOt para extraer evidencia de estudios relevantes de artículos publicados en PubMed, ScienceDirect y MEDLINE, seleccionando solo artículos con estudios clínicos aleatorios y revisiones. Incluso con un número limitado de estudios de calidad en humanos, encontramos investigaciones que resaltan la importancia del uso de probióticos y dieta en pacientes con EP, ya que aporta beneficios a la motilidad gastrointestinal, contribuye a la simbiosis de GIT y mejora la consistencia de las heces. Se concluye que el uso de probióticos es un buen método de intervención para pacientes con EP. La investigación futura debería centrarse en el eje intestino-cerebro e investigar cómo las poblaciones microbianas ejercen efectos patógenos, así como su interacción con las dietas y los medicamentos.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson; Probióticos; Microbiota; Neuroimmunomodulación; Dietoterapia.

## 1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença degenerativa mais comum do sistema nervoso central (Tysnes & Storstein, 2017). A doença foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817 e atualmente essa doença afeta entre 1 a 2 pessoas em cada 1.000 e a sua prevalência aumenta com a idade afetando cerca de 1% da população acima de 60 anos

(Tysnes & Storstein, 2017). Com o envelhecimento da população, espera-se que a prevalência e a incidência de DP aumentem em mais de 30% até 2030 que resultará em custos diretos e indiretos para a sociedade e a economia como um todo. (Chen et al., 2001).

A patologia da DP é caracterizada pela perda de inervação dopaminérgica nigrostriatal, embora a neurodegeneração não se limite apenas aos neurônios dopaminérgicos nigrais, mas também envolve células localizadas em outras regiões da rede neural. Atualmente, os critérios para um diagnóstico requerem a presença de duas das seguintes características clínicas: tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e / ou instabilidade postural além de requerer uma avaliação histopatológica, com a identificação de corpos de Lewy contendo  $\alpha$ -sinucleína ou neuritos de Lewy (Kouli, Torsney, & Kuan, 2018).

O tratamento concentra-se predominantemente no alívio sintomático com drogas que visam restaurar o nível de dopamina no estriado ou atuar nos receptores pós-sinápticos da dopamina no estriado. No entanto, como a dopamina não é o único neurotransmissor envolvido na DP, muitos outros medicamentos também estão sendo usados para direcionar sintomas específicos, como depressão ou demência. Ainda, investigações adicionais sobre novas terapias para reduzir a taxa de neurodegeneração ou mesmo para repor a perda de células dopaminérgicas permanecem no cenário da pesquisa (Kouli et al., 2018).

A comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, conhecido como eixo intestino-cérebro, é reconhecido há muito tempo: o cérebro modula o trato gastrointestinal regulando a motilidade, secreção, absorção e fluxo sanguíneo; simultaneamente, o intestino pode afetar a função e o comportamento do cérebro (Cryan, O’Riordan, Sandhu, Peterson, & Dinan, 2020; Dinan & Cryan, 2017). Estudos recentes mostraram que a microbiota intestinal está envolvida no neurodesenvolvimento e em diversas funções cerebrais através da regulação do eixo intestino-cérebro (Ghaisas; Maher; Kanthasamy, 2016; Spielman; Gibson; Klegeris, 2018). Sintomas gastrointestinais, como constipação, diarreia e dor abdominal, são comorbidades comuns em muitas doenças neurológicas (Westfall et al., 2017).

É importante abordar os efeitos da dieta no eixo intestino-cérebro, dado que a dieta é um dos principais contribuintes na formação da composição da microbiota intestinal e que alterações nos padrões alimentares mostram um efeito direto na composição das bactérias (Goodrich, Davenport, Waters, Clark, & Ley, 2016; Grzeskowiak et al., 2012). Combinações de nutrientes específicos, que incluem precursores e cofatores neuronais, podem prevenir a perda sináptica e reduzir a patologia relacionada à membrana no Sistema Nervoso Central (SNC) e no Sistema Nervoso Entérico (SNE) (Perez-Pardo et al., 2018).

As bactérias probióticas não apenas modulam as respostas imunológicas, como também

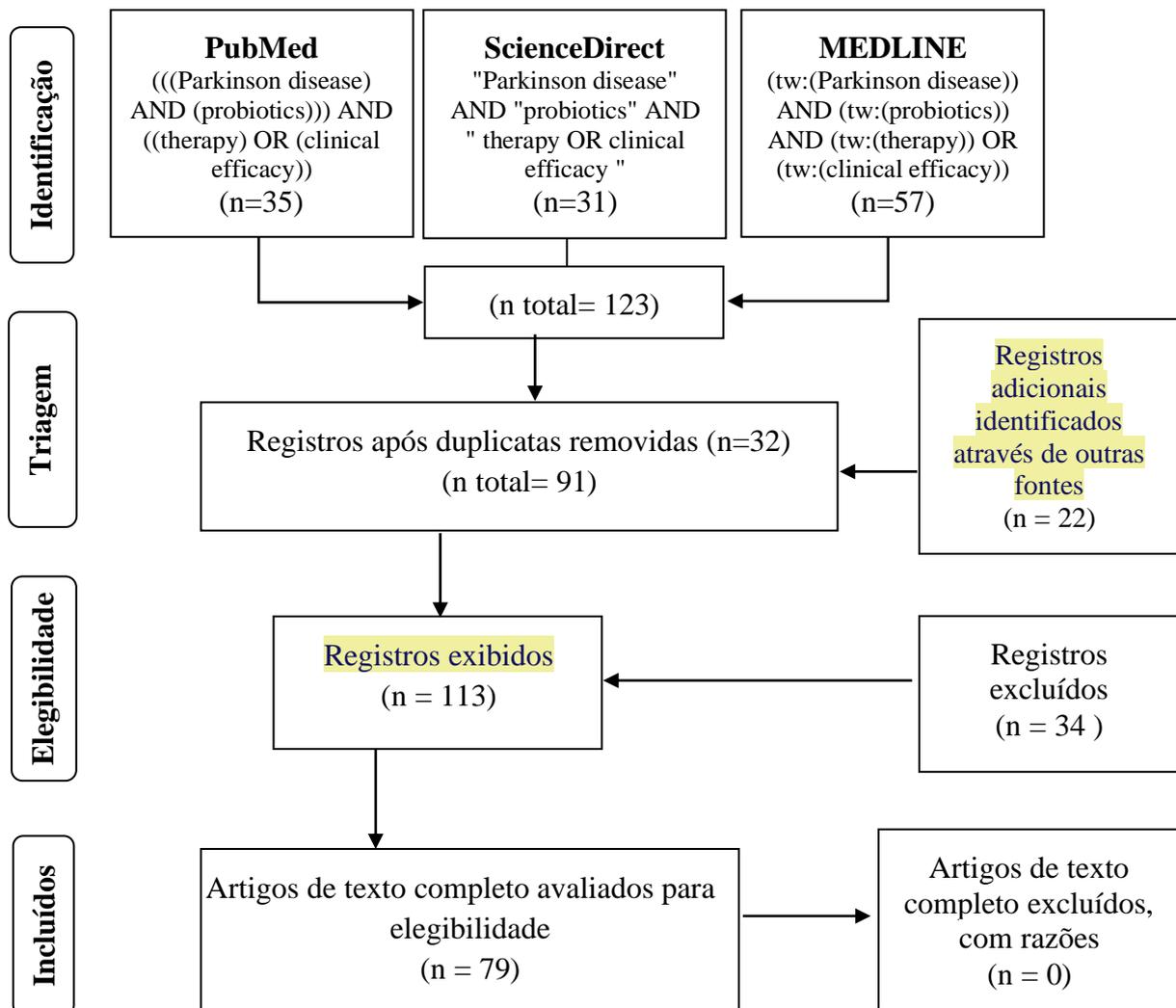
criam um ambiente intestinal saudável através do equilíbrio da microflora intestinal. A ingestão de probióticos pode restaurar a composição da microflora intestinal para um estado mais favorável aos microrganismos benéficos (Chung, Sim, Min, & Choi, 2018; Zwickey et al., 2018). Recentemente, os probióticos atraíram a atenção no contexto da função e da saúde do cérebro, porque servem para alterar a microflora intestinal em direção a um estado benéfico, o que poderia afetar o eixo intestino-cérebro (Borzabadi et al., 2018; Sánchez et al., 2017). Há evidências positivas sobre o uso de probióticos que, associado aos prebióticos na alimentação, podem atuar na prevenção ou no tratamento, promovendo uma composição equilibrada e de maior eficiência da microbiota (Gomes & Maynard, 2020).

Nesta revisão, apresentamos uma visão geral do eixo microbiota-intestino-cérebro e a sua interação com a Doença de Parkinson e a nutrição. Revisamos e avaliamos também o potencial dos probióticos como uma possível intervenção terapêutica para a DP.

## **2. Metodologia**

A coleta de dados para esta revisão foram utilizados os bancos de dados Pubmed, ScienceDirect e MEDLINE, por apresentarem uma maior relevância de trabalhos nessa área, utilizando como buscadores os termos "Parkinson Disease AND Probiotics AND Therapy OR Clinical Efficacy", usando palavras-chave obtidas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde e de acordo com o método PICoT (População, Intervenção, COntexto, Tipo de estudo) (Petticrew & Roberts, 2006). Como critérios de inclusão, foram selecionados apenas artigos com estudos clínicos randomizados e atuais revisões relevantes publicadas até maio de 2020. Como critérios de exclusão os estudos pré-clínicos e inferiores ao ano de publicação 2014. Para uma melhor compreensão, a Figura 1 mostra o processo de seleção e exclusão dos artigos.

**Figura 1.** Diagrama de fluxo da seleção do estudo.



Fonte: Autoria própria (2020).

Foram encontrados um total de 123 artigos nos bancos de dados selecionados para esta análise bibliográfica. No total, 66 artigos foram excluídos pois: encontraram-se alguns duplicados; outros não estavam relacionados à doença de Parkinson; e também, por não ser o tipo de estudo aplicado nos critérios, ou seja, excluímos os artigos pré-clínicos. No processo de triagem encontramos 22 artigos que contribuíram para a nossa investigação. Após aplicarmos os critérios de elegibilidade, foram incluídos 79 artigos nesta revisão.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Eixo intestino-cérebro e a sua relação com a microbiota na Doença de Parkinson

A microbiota é um conjunto de microrganismos (bactérias, arqueias ou eucariotos inferiores) presentes em um ambiente definido, como o trato gastrointestinal. Já o microbioma é um conjunto dos micróbios (bactérias, vírus, fungos e protozoários), seus genes e genomas (embora estritamente falando diferentes, os termos microbioma e microbiota são frequentemente usados de forma intercambiável) (Quigley, 2017).

Os mecanismos exatos pelos quais a microbiota intestinal contribuem para a DP ainda são pouco compreendidas (Quigley, 2017). No entanto, estudos do microbioma ampliou e facilitou o desenvolvimento e a evolução de novas tecnologias (espectrometria de massa e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear) concentrando-se na geração de novos biomarcadores relacionadas à microbiota intestinal (Vernocchi, Del Chierico, & Putignani, 2016). Com essas tecnologias, surgiram novas terminologias.

A microbiota intestinal (MI) abriga 100 trilhões de microrganismos sendo que um terço do nosso MI é comum à maioria das pessoas, enquanto dois terços são específicos para cada indivíduo (Parashar & Udayabanu, 2017). Recentemente, um estudo revelou que cada indivíduo possui uma impressão digital microbiana única que nos distinguem um dos outros (Franzosa et al., 2015). A hipótese de que uma população tão grande de microrganismos poderia modular significativamente o comportamento e a fisiologia humana deixaram os pesquisadores curiosos.

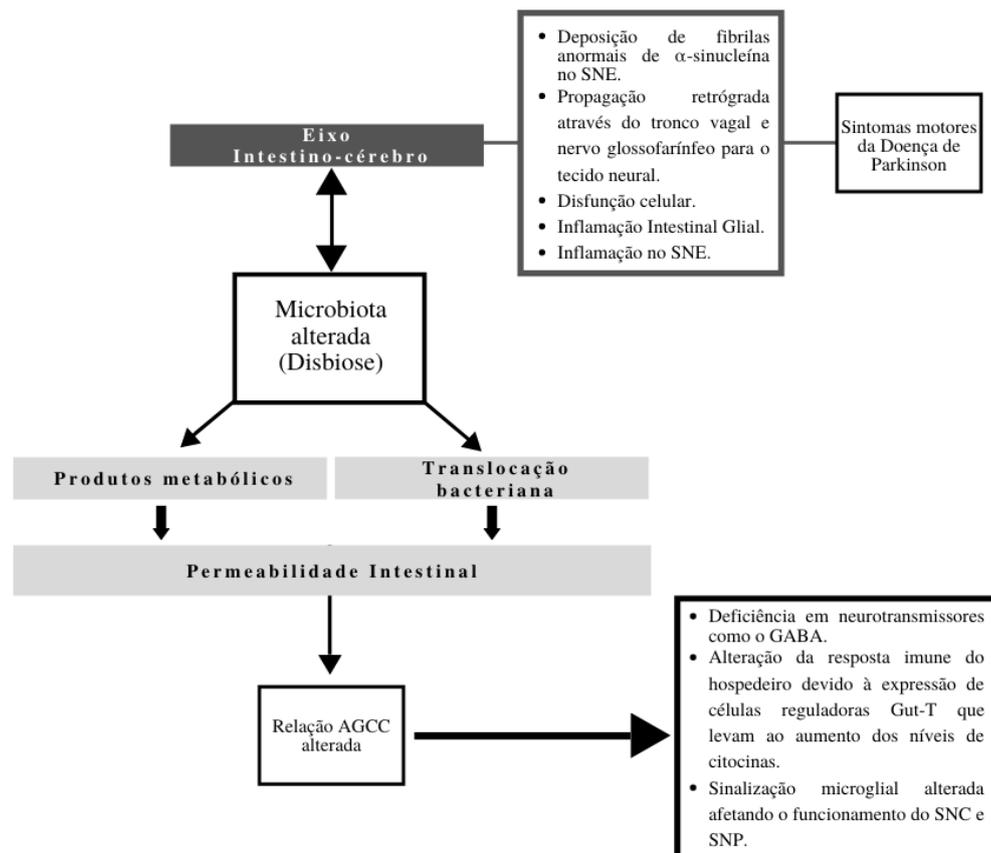
A existência de uma rede bidirecional conhecida como “eixo microbiota-intestino-cérebro” (EMIC) atingiu aceitação mundial e estudos do seu desequilíbrio corroboram sua ligação a inúmeras doenças, mostrando a necessidade de *insights* e novas estratégias de tratamentos (Comi & Tondo, 2017). O EMIC pode influenciar a neuroquímica do cérebro (níveis alterados de neurotransmissores, seus receptores e vários fatores neurotróficos) como também no seu comportamento (Bercik et al., 2011; Cryan, O’Riordan, Sandhu, Peterson, & Dinan, 2020).

O eixo complexo inclui o cérebro, as divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo, os sistemas endócrino e imunológico, o sistema nervoso entérico e o microbioma intestinal (Martin, Osadchiy, Kalani, & Mayer, 2018; Santos, De Oliveira, Yamada, Neves, & Pereira, 2019). A microbiota pode transmitir informações sobre o estado de saúde do intestino através do sistema endócrino (Cussotto, Sandhu, Dinan, & Cryan,

2018), imunológico (Holzer et al., 2017; Soto et al., 2018) e sistemas de neuropeptídios / neurotransmissores (Holzer et al., 2017), nervo vago (Dinan & Cryan, 2017; Fülling, Dinan, & Cryan, 2019; Zwickey et al., 2018) e moléculas de sinalização incluindo ácidos graxos de cadeia curta (AACC) (Dalile, Van Oudenhove, Vervliet, & Verbeke, 2019), aminoácidos de cadeia ramificada (Gao et al., 2019); porções biliares (Baars et al., 2018) e peptidoglicanos (Arentsen et al., 2017).

Isso, por sua vez, mostra o quão profundamente nosso intestino pode impactar na sinalização neuronal no cérebro e, assim, impactar no nosso sistema nervoso central como um todo. A Figura 2 mostra como a permeabilidade intestinal (disbiose) desencadeia respostas fisiológicas no eixo intestino-cérebro para o desenvolvimento da doença de Parkinson através do Sistema Nervoso Entérico (SNE) e consequentemente causando uma cascata de efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP).

**Figura 2.** Vínculo do eixo microbiota-intestino-cérebro com a Doença de Parkinson.



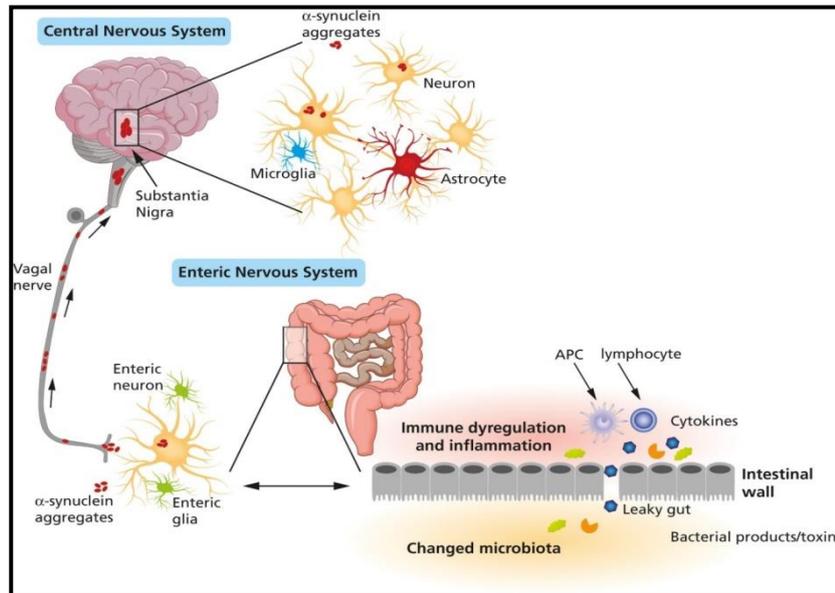
Cascata fisiológica do eixo intestino-cérebro bidirecional no desenvolvimento da doença de Parkinson no Sistema Nervoso Entérico (SNE); Ácido Graxo de Cadeia Curta (AGCC); Ácido Gama-Aminobutírico (GABA); Sistema Nervoso Central (SNC); Sistema Nervoso Periférico (SNP). Fonte: Adaptado Dutta et al., (2019).

O Sistema Nervoso Entérico (SNE) é o sistema nervoso intrínseco do trato gastrointestinal (TGI) que funciona de forma autônoma. (Dutta et al., 2019). É composto por milhares de pequenos gânglios e cada um deles consistem em neurônios e células da glia. Essas células gliais entéricas têm sido estudadas extensivamente para um possível papel na patogênese da doença (Dutta et al., 2019). Elas também são imunorreativas aos marcadores astrócitos canônicos (GFAP e S100-β) (Olanow, Klein, & Schapira, 2020).

Estudos sugerem que a disfunção das células gliais entéricas em pacientes com DP pode estar desempenhando um papel importante na modulação da permeabilidade intestinal aumentada (Forsyth et al., 2011). Nesse estudo, eles avaliaram alterações na permeabilidade intestinal em pacientes com DP em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, eles obtiveram biópsias da mucosa intestinal (cólon sigmoide) e usaram ferramentas de imunocitoquímica para avaliar a translocação bacteriana, para detectar nitrotirosina (estresse oxidativo) e  $\alpha$ -sinucleína.

O resultado do estudo destacou um aumento significativo da permeabilidade intestinal em pacientes com DP, que se correlacionou com o aumento da coloração da mucosa intestinal pelas bactérias *Escherichia coli*, nitrotirosina e níveis séricos de lipopolissacarídeos (LPS) (Forsyth et al., 2011). Além disso, houve uma forte correlação entre o aumento da permeabilidade intestinal com  $\alpha$ -sinucleína com coloração de bactérias gram-negativas e estresse oxidativo do tecido, sugerindo um papel de vazamento intestinal na patogênese da DP (Forsyth et al., 2011). Hormônios e neurotransmissores, incluindo a dopamina, são responsáveis pela comunicação entre o intestino e o cérebro, que se acredita ser regulado pelo microbioma intestinal, esta dopamina produzida no intestino também protege a mucosa intestinal e controla a motilidade gastrointestinal (Mozaffari, Nikfar, Daniali, & Abdollahi, 2020).

**Figura 3.** Representação esquemática da acumulação de alfa-sinucleína e da sua disseminação através do SNE para o cérebro. Fatores ambientais, como microrganismos, incluindo a microbiota intestinal, e toxinas como pesticidas podem iniciar um processo patológico no plexo das células nervosas entéricas, causando inflamação das mucosas e estresse oxidativo, iniciando o acúmulo de alfa-sinucleína.



Fonte: Perez-Pardo et al., (2017).

Sem a proteção da dopamina o intestino fica danificado, aumentando a permeabilidade intestinal e permitindo que partículas, microrganismos e toxinas alimentares não digeridas sejam absorvidos pela corrente sanguínea, desencadeando o sistema imunológico e processos inflamatórios (Girolamo, Coppola, & Ribatti, 2017; Pascale, Marchesi, Govoni, & Barbieri, 2020; Sasmita, 2019).

É necessário reforçar que a barreira intestinal contém camadas que incluem a flora intestinal e a camada externa de muco, camada epitelial e lâmina própria. (Dutta et al., 2019). Além de seu papel na absorção de nutrientes, a camada epitelial serve como barreira física contra patógenos invasores devido a junções estreitas entre as células epiteliais (Dutta et al., 2019).

Alterações no microbioma intestinal podem potencialmente desempenhar um papel importante na DP e tem sido relatado que os sintomas gastrointestinais (constipação, disfagia, distúrbios de hipersalivação e deglutição), juntamente com a disbiose intestinal e intestino permeável, precedem o aparecimento de sintomas no PD por 5-10 anos antes da doença ser diagnosticada (Fasano, Visanji, Liu, Lang, & Pfeiffer, 2015; Yarandi, Peterson, Treisman, Moran, & Pasricha, 2016).

Por fim, Minato *et al.* (2017) acompanhou por 2 anos a evolução de 36 pacientes com DP. O objetivo deste estudo era examinar se a disbiose intestinal se correlaciona com a progressão da DP. A contagem total bacteriana intestinal diminuiu no decurso da progressão da DP, comprovando a ligação entre o intestino e o cérebro.

### **3.2. A importância da terapia nutricional na microbiota na doença de Parkinson**

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo multifocal caracterizado por acinesia, rigidez muscular, tremor, lentidão de movimentos, dificuldade em caminhar e andar (Parkinson, 2002). Além dessas características motoras, outros sintomas incluem demência, depressão, disfunção sensorial-autônômica bem como a perda dopaminérgica comumente conhecida na *substantia nigra pars compacta* (SNpc), a DP é caracterizada por sinucleinopatia, ou seja, o acúmulo da  $\alpha$ -sinucleína no corpo neuronal, formando os corpos de Lewy. Estes são responsáveis pela neurodegeneração e morte neuronal (Keshavarzian et al., 2015; Zwickey et al., 2018).

Surpreendentemente, a *substantia nigra* não é o local de indução da DP e existe uma coexistência de considerável patologia extranigral. Del tredici *et al.* (2002) revelou que o desencadeamento de DP ocorria fora dos gânglios da base com a formação dos primeiros corpos de Lewy nos neurônios não-dopaminérgicos do complexo glossofaríngeo-vagal, núcleo reticular gigantocelular, vias olfativas, entre outros.

Curiosamente, o cérebro não é o único órgão responsável da patologia da DP (Parashar & Udayabanu, 2017). Os pacientes com DP geralmente apresentam disfunção gastrointestinal comórbida, com aproximadamente 80% dos pacientes com DP sofrendo de constipação (Barboza, Okun, & Moshiree, 2015; Mukherjee, Biswas, & Das, 2016).

Além disso, a relação entre constipação idiopática e DP está bem estabelecida (Fasano et al., 2015; Noyce et al., 2012; Yarandi et al., 2016). Como dito anteriormente, a constipação da DP está associada ao acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína (Figura 3) e neurodegeneração no sistema nervoso entérico (Kujawska & Jodynis-Liebert, 2018; Santos et al., 2019), com aumento da inflamação local, estresse oxidativo e permeabilidade intestinal (Dutta et al., 2019; Marietta, Horwath, & Taneja, 2018).

O consumo de uma dieta “ocidental” rica em alimentos processados contribui para o aumento da permeabilidade intestinal e disbiose devido ao crescimento excessivo de bactérias gram-negativas (Lin et al., 2019). Existe uma correlação positiva entre a gravidade dos sintomas da DP e o aumento da permeabilidade intestinal devido aos lipopolissacarídeos

neurotóxicos produzidos por bactérias gram-negativas que penetram no revestimento intestinal e passam para a corrente sanguínea (Holzer et al., 2017).

A dieta da Mediterrânea (DASH) e a dieta MIND (*Diet Intervention for Neurodegenerative Delay*), são dietas anti-inflamatórias à base de plantas, que consistem em vegetais, frutas, legumes, grãos integrais, nozes, pequenos peixes selvagens e pequenas quantidades de aves criadas na fazenda e carnes vermelhas com pouca gordura saturada (Agarwal et al., 2018). Os autores corroboraram a associação desta dieta a uma redução de 13% no risco de desenvolver DP ou na progressão dos sintomas. Os mecanismos pelos quais essas dietas possibilitam a atenuação da inflamação como também exercer efeitos positivos sobre a DP podem envolver a atividade antioxidante e anti-inflamatória de seus componentes, como fenóis complexos, ácidos graxos poli-insaturados (AGP), vitaminas C, E e carotenoides (Kalampokini, Becker, Fassbender, Lyros, & Unger, 2019). A adesão à dieta mediterrânea está associada a níveis mais altos de adiponectina (uma adipocina secretada principalmente do tecido adiposo com efeitos antidiabéticos, antiobesidade e anti-inflamatórios) e níveis mais baixos de TNF- $\alpha$ , PCR de alta sensibilidade e IL-6 (Sureda et al., 2018). Uyar & Yildiran (2019), confirmam que esta dieta possui um grande impacto protetor na DP.

Dietas com mais proteínas, como dieta cetogênica ou sem glúten, têm sido propostas como intervenções para a DP, pois estudos mostram melhorias na função motora devido ao melhor controle glicêmico e menor toxicidade associada à intolerância alimentar (Kraeuter, Phillips, & Sarnyai, 2020; Phillips, Murtagh, Gilbertson, Asztely, & Lynch, 2018). Os efeitos de uma dieta pobre em gordura versus cetogênica foram comparados em pacientes com DP ao longo de oito semanas (Phillips et al., 2018). A dieta cetogênica reduziu a glicose no sangue e a hemoglobina glicada, aumentou o HDL, LDL e o colesterol total. Os pacientes apresentaram uma melhora significativa na Escala Unificada de Classificação da Doenças de Parkinson (EUCDP) em ambas as dietas em comparação com os valores basais (Phillips et al., 2018). No entanto, atualmente não há mais evidências em contextos clínicos controlados.

Vários suplementos nutricionais relacionados à DP foram investigados, a maior ingestão de vitamina B6 (Shen, 2015) e vitamina D (Burgos et al., 2018; Rimmelzwaan, Van Schoor, Lips, Berendse, & Eekhoff, 2016) pode estar associada a um menor risco de DP. Uma análise coorte na China descobriu que 43% dos participantes com DP apresentavam níveis séricos mais baixos do que os controles, o que tendia a uma correlação positiva com a duração da doença (Y. Liu & Zhang, 2014). Hiller *et al.* (2018) relataram melhorias significativas no equilíbrio quando os participantes com DP foram suplementados com 10.000 UI de vitamina D diariamente.

Há um número limitado de estudos utilizando vitaminas do complexo B individuais e estados de deficiência na DP. No entanto, a deficiência de tiamina (B1) tem sido associada a neuroinflamação e neurodegeneração, sugerindo um papel na progressão da DP (D. Liu, Ke, & Luo, 2017). Outro estudo, observacional, constatou que 100 mg de B1 administrados por via intramuscular duas vezes por semana melhoraram os sintomas da DP em 3 meses (D. Liu et al., 2017).

Um dos outros processos inflamatórios crônicos da DP é quando a micróglia ativada gera fatores citotóxicos - principalmente o peroxinitrito - que induz a morte e a disfunção dos neurônios dopaminérgicos vizinhos (McCarty & Lerner, 2020). Os mesmos autores propuseram medidas nutracêuticas que suprimam a produção microglial de peroxinitrito ou que promovam a eliminação de oxidantes derivados do peroxinitrito que ajuda para a prevenção e controle da DP.

McCarty e Lerner (2020) reforçaram que o uso da espirulina, do ácido ferúlico, ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa, vitamina D, a promoção da produção de sulfeto de hidrogênio com taurina e N-acetilcisteína, a cafeína, as fibras dietéticas e os probióticos podem ter o potencial de suprimir a indução microglial de iNOS (óxido nítrico sintase induzível).

Logo, a suplementação nutracêutica direcionada à produção glial pode ter um potencial considerável para a prevenção primária da DP, como também pode ter utilidade adjuvante no tratamento clínico desse distúrbio.

**Tabela 1.** Sugestões de ingestão suplementar adequada desses agentes.

<b>Consumo diário sugerido de nutracêuticos</b>	
<b>Ácido Ferúlico</b>	500-1000 mg
<b>DHA</b>	1-2 g
<b>Vitamina D</b>	2000-10.000 UI
<b>Polifenóis do chá verde</b>	500–1000 mg
<b>Taurina</b>	2–6 g
<b>N-acetilcisteína</b>	1200-1800 mg
<b>Zinco</b>	30–80 mg (mais 1-2 mg de Cu *)

Fonte: Adaptado McCarty & Lerner, (2020). \* Para evitar a deficiência de cobre induzida por zinco.

A possibilidade de que dietas à base de plantas com conteúdo modesto de proteínas possam ajudar na prevenção e controle da DP merecem atenção; essas dietas também são boas adjuvantes à terapia com levodopa (McCarty & Lerner, 2020). Em qualquer caso, é recomendável recomendar dietas à base de plantas, ricas em fibras e alimentos integrais, pois é esperado que eles forneçam proteção à saúde.

### 3.3. O uso de probióticos na modulação do eixo-intestino-cérebro

Os probióticos são preparações de microrganismos vivos ou atenuados, como bactérias ou leveduras, que podem proporcionar certos benefícios à saúde quando consumidos (WHO & FAO, 2001). Várias preparações probióticas diferentes estão disponíveis comercialmente e diferem de um fabricante para outro de várias maneiras, incluindo composição bacteriana, número de organismos e atividade biológica (Lombardi et al., 2018). Muitos benefícios à saúde são atribuídos aos probióticos, como melhorar ou apoiar a imunidade, inibir competitivamente o crescimento de bactérias não-comensais e fornecer muitas das vitaminas e cofatores essenciais necessários à saúde humana, que não são produzidos endogenamente pelo ser humano (Lange et al., 2019; Sánchez et al., 2017).

Em estudos clínicos, os resultados de análise fecal mostraram a abundância relativa reduzida de *Prevotellaceae* e aumentaram a de *Enterobacteriaceae* em pacientes com DP (Tabela 2), em comparação com os controles (Scheperjans et al., 2015). Além disso, *Enterobacteriaceae* foi positivamente associada à gravidade dos sintomas motores, incluindo instabilidade postural e dificuldade na marcha (Forsyth et al., 2011; Scheperjans et al., 2015).

Outro estudo clínico, utilizando amostras fecais e mucosas de pacientes com DP, mostrou que as bactérias produtoras de butirato (efeito anti-inflamatório), incluindo os gêneros *Blautia*, *Coprococcus* e *Roseburia*, foram significativamente reduzidas em pacientes com DP (Keshavarzian et al., 2015). Também foi encontrado a presença da suposta bactéria pró-inflamatória *Ralstonia* em pacientes com DP sugerindo que a disbiose pró-inflamatória na microbiota intestinal pode fazer parte da constelação de sintomas em pacientes com DP. Além disso, essa disbiose pode desencadear inflamação sistêmica, facilitando o desenvolvimento da patologia da DP (Keshavarzian et al., 2015).

Juntos, esses estudos destacam que a disbiose na microbiota intestinal pode desempenhar papéis importantes no início ou na progressão de várias doenças, incluindo doenças neurológicas. Embora o mecanismo exato ainda precise ser elucidado, esses estudos sugerem que a microbiota pode modular o eixo do intestino.

**Tabela 2.** Ligações entre a composição alterada da microbiota intestinal e DP.

<b>Doença</b>	<b>Microbiota intestinal alterada</b>	<b>Referência</b>
<b>Parkinson's disease</b>	<i>Ralstonia</i> ↑, <i>Blautia</i> ↓, <i>Coprococcus</i> ↓, <i>Roseburia</i> ↓, <i>Faecalibacterium</i> ↓	Keshavarzian et al. (2015)
<b>Parkinson's disease</b>	<i>Enterobacteriaceae</i> ↑, <i>Prevotellaceae</i> ↓	Scheperjans et al. (2015)

Fonte: Adaptado Kim, Yun, Oh, & Choi, (2018).

Mecanismos implícitos aos efeitos dos probióticos na DP ainda precisam ser esclarecidos. Muito provavelmente, os efeitos são através de múltiplos mecanismos (Gazerani, 2019). Por exemplo, melhorar os sintomas gastrointestinais pelos probióticos pode ser resultado da alteração do ambiente intestinal ou da inibição de bactérias intestinais prejudiciais (Fang, 2019). Também foi relatada uma abundância mais baixa de espécies de *Prevotella* em amostras fecais de pacientes com DP (Mertsalmi et al., 2017) que podem ser corrigidas por probióticos.

Um outro exemplo está relacionado aos pacientes com DP infectados pelo *Helicobacter pylori*, onde foi demonstrado que esses pacientes têm uma menor absorção de L-DOPA (Pierantozzi et al., 2001). A erradicação do *Helicobacter pylori* com a ajuda de alguns probióticos pode ser útil nesses pacientes. Foi demonstrado que a cepa CECT 7366 do probiótico *Bifidobacterium bifidum* afeta o *Helicobacter pylori* (Chenoll et al., 2011) pode ser uma opção potencial para futuras pesquisas em DP. Uma contagem mais baixa de espécies de *Bifidobacterium* também foi encontrada nas amostras de fezes de pacientes com DP progressiva (Minato et al., 2017), propondo que os probióticos também possam ser potencialmente úteis neste caso.

Embora muitos grupos de pesquisa tenham tentado demonstrar um mecanismo sobre como os probióticos modulam o eixo intestinal-cérebro em condições normais e doentes, no entanto, os mecanismos exatos ainda não foram bem definidos (Kim et al., 2018). Portanto, para o uso eficaz de probióticos em distúrbios neurológicos, seria necessário observar suas interações no eixo intestino-cérebro (Kim et al., 2018).

De modo geral, esses estudos mostram que os probióticos podem desempenhar um papel importante na comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro humano, podendo modular a função cerebral e contribuindo significativamente para o tratamento e/ou prevenção do processo de disbiose observado na DP.

### 3.4. Intervenção dos probióticos na Doença de Parkinson

Os probióticos podem ser uma ferramenta poderosa para alterar a composição da microbiota associada à DP, contribuindo com a melhora da função do TGI e, portanto, reduzindo o vazamento intestinal, a translocação bacteriana e a neuroinflamação associada no SNE (Gazerani, 2019). Evidências clínicas sobre os efeitos benéficos dos probióticos na DP ainda são muito limitadas.

Entretanto, o primeiro estudo clínico foi realizado com 40 pacientes parkinsonianos que sofriam de constipação crônica, receberam leite fermentado contendo *Lactobacillus casei Shirota* por cinco semanas e demonstraram melhora na consistência das fezes e a redução do inchaço e dor abdominal (Cassani et al., 2011). Este estudo destacou o valor do probiótico usado para melhorar a consistência das fezes e os hábitos de defecação em pacientes com DP. Além de produtos lácteos, demonstrou-se que os produtos não-lácteos em forma de comprimido são capazes de reduzir a dor abdominal e o inchaço em pacientes com DP. (Georgescu, Ancusa, Georgescu, Ionita, & Reisz, 2016). Este estudo utilizou probióticos (60 mg por comprimido de duas bactérias lácticas: *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium infantis*) por 3 meses.

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 120 pacientes com doença de Parkinson, Barichella *et al.* (2016) avaliaram a eficácia de probióticos e conjunto com os prebióticos no aumento no número de movimentos intestinais. Foi administrado leite fermentado, contendo várias cepas probióticas e fibras prebióticas, ou placebo, uma vez ao dia por 4 semanas. Como resultado, o consumo de leite fermentado contendo múltiplas cepas probióticas e fibras prebióticas foi superior ao placebo na melhora da constipação em pacientes com DP (Barichella et al., 2016).

Borzabadi *et al.* (2018) buscaram avaliar os efeitos da suplementação com probióticos na expressão gênica relacionada à inflamação, insulina e lipídios em pacientes com DP. Este estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado em 50 pacientes como um estudo piloto. Após a intervenção de 12 semanas, comparada com o placebo, a ingestão de probióticos diminuiu a expressão gênica da interleucina-1 (IL-1), IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) em células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de indivíduos com DP. Além disso, a suplementação probiótica aumentou positivamente o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) e o receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo na CMSP de indivíduos com DP em comparação com o placebo (Borzabadi et al., 2018).

Outro recente estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, analisou os efeitos de um produto probióticos em formato de cápsula (contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus fermentum*) em clínicas e perfis bioquímicos (incluindo parâmetros metabólicos) na DP (Tamtaji et al., 2019). A administração de probióticos por 12 semanas resultou em impactos favoráveis na STM-ECDPU (Escala de Classificação de Doenças de Parkinson Unificada da Sociedade dos Transtornos do Movimento), proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), glutathiona no sangue (GSH), malondialdeído (MDA), metabolismo da insulina, mas não afetou outros parâmetros metabólicos. Além disso, este estudo demonstrou que o consumo de probióticos reduziu os níveis de insulina e a resistência à insulina e aumentou a sensibilidade à insulina em comparação com o placebo (Tamtaji et al., 2019).

Essas pesquisas ressaltaram a relevância do uso de probióticos em pacientes com Doença de Parkinson em relação a melhoria da qualidade de vida.

#### **4. Considerações Finais**

De acordo com os estudos presentes nesta revisão, deve-se lembrar que as comunicações microbiota-intestino-cérebro são bidirecionais e deve-se sempre considerar a possibilidade de que quaisquer alterações observadas na microbiota possam ser de origem secundárias, como por exemplo o uso de remédios ou causas genéticas, podem afetá-las. Porém, observa-se que é preciso decifrar como os microrganismos se comunicam com o cérebro, além dos fatores que traduzem a resposta à neuropatologia.

Por isso, ao avaliar os possíveis efeitos dos nutrientes na progressão da DP, vários fatores devem ser considerados, incluindo a duração da deficiência de nutrientes e o risco de DP, os determinantes genéticos da deficiência de nutrientes para DP como também as consequências farmacológicas da administração de nutrientes na função dopaminérgica e na progressão da doença (interação droga x nutriente).

No entanto, os estudos aqui analisados mostraram a importância da alimentação para prevenir doenças originadas de disbiose, exemplificando a disfunção motora e não motora observados na DP podem ser atribuídos a isto. Os pacientes com DP apresentaram uma composição alterada da microbiota intestinal com o comprometimento da barreira intestinal e do sistema neuroimune entérico que resultam na inflamação entérica contribuindo para a neuroinflamação e neurodegeneração no SNC.

Mesmo com um número limitado de estudos de qualidade em seres humanos, o uso de probióticos mostrou ser um bom método de intervenção para pacientes com DP, pelos benefícios da motilidade gastrointestinal, por contribuir para a simbiose do TGI e melhora na consistência das fezes. O mesmo, em conjunto com os prebióticos, aumentaram a motilidade intestinal e na prevenção de disbiose.

Devemos considerar a microbiota intestinal pelo fato de poder alterar a neuroquímica do cérebro, influenciando diferentes resultados fisiológicos e comportamentais através da modulação das vias neuroendócrinas. A diversidade e a quantidade de microrganismos no intestino podem afetar tanto o SNE quanto o SNC. Portanto, uma melhor compreensão do eixo intestino-cérebro pode impedir a patogênese da doença.

Pesquisas futuras devem se concentrar no eixo da microbiota-intestino-cérebro e investigar como as populações microbianas exercem efeitos patogênicos ou benéficos na função cerebral e como contribuem para o desenvolvimento da DP. Estudos futuros também devem investigar a interação de alimentos e dietas, com outros fatores, como por exemplo interações entre genes e dieta.

## Referências

Agarwal, P., Wang, Y., Buchman, A. S., Holland, T. M., Bennett, D. A., & Morris, M. C. (2018). MIND Diet Associated with Reduced Incidence and Delayed Progression of Parkinsonism in Old Age. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 22(10), 1211–1215. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1094-5>

Arentsen, T., Qian, Y., Gkotzsis, S., Femenia, T., Wang, T., Udekwu, K., Forssberg, H., & Diaz Heijtz, R. (2017). The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior. *Molecular psychiatry*, 22(2), 257–266. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.182>

Baars, A., Oosting, A., Lohuis, M., Koehorst, M., El Aidy, S., Hugenholtz, F., Fransen, F. (2018). Sex differences in lipid metabolism are affected by presence of the gut microbiota. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31695-w>

Barboza, J. L., Okun, M. S., & Moshiree, B. (2015, November 2). The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients

with Parkinsons disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd.  
<https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1086747>

Barichella, M., Pacchetti, C., Bolliri, C., Cassani, E., Iorio, L., Pusani, C., Cereda, E. (2016). Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*, 87(12), 1274–1280. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003127>

Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Collins, S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 141(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>

Borzabadi, S., Oryan, S., Eidi, A., Aghadavod, E., Kakhaki, R. D., Tamtaji, O. R., Asemi, Z. (2018). The effects of probiotic supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Iranian Medicine*, 21(7), 289–295. <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1347074>

Burgos, R., Bretón, I., Cereda, E., Desport, J. C., Dziewas, R., Genton, L., Bischoff, S. C. (2018). ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition*, 37(1), 354–396. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>

Cassani, E., Privitera, G., Pezzoli, G., Pusani, C., Madio, C., Iorio, L., & Barichella, M. (2011). Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, 57(2), 117–121. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587143>

Chen, R. C., Chang, S. F., Su, C. L., Chen, T. H. H., Yen, M. F., Wu, H. M., Liou, H. H. (2001). Prevalence, incidence, and mortality of PD: A door-to-door survey in Ilan County, Taiwan. *Neurology*, 57(9), 1679–1686. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1679>

Chenoll, E., Casinos, B., Bataller, E., Astals, P., Echevarría, J., Iglesias, J. R., Genovés, S. (2011). Novel probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 strain active against the pathogenic bacterium *Helicobacter pylori*. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(4), 1335–1343. <https://doi.org/10.1128/AEM.01820-10>

Chung, H.-J., Sim, J.-H., Min, T.-S., & Choi, H.-K. (2018). Metabolomics and Lipidomics Approaches in the Science of Probiotics: A Review. *Journal of Medicinal Food*, 21(11), 1086–1095. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4175>

Comi, C., & Tondo, G. (2017, January 1). Insights into the protective role of immunity in neurodegenerative disease. *Neural Regeneration Research*. Editorial Board of Neural Regeneration Research. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.198980>

Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Sandhu, K., Peterson, V., & Dinan, T. G. (2020, February 1). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)

Cusotto, S., Sandhu, K. V., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018, October 1). The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.04.002>

Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019, August 1). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>

Del Tredici, K., Rüb, U., Vos, R. A. I. De, Bohl, J. R. E., & Braak, H. (2002). Where Does Parkinson Disease Pathology Begin in the Brain? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 61(5). <https://doi.org/10.1093/JNEN/61.5.413>

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017, March 1). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>

Dutta, S. K., Verma, S., Jain, V., Surapaneni, B. K., Vinayek, R., Phillips, L., & Nair, P. P. (2019). Parkinson’s disease: The emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. <https://doi.org/10.5056/jnm19044>

Fang, X. (2019, January 1). Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3641-6>

Fasano, A., Visanji, N. P., Liu, L. W. C., Lang, A. E., & Pfeiffer, R. F. (2015, June 1). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00007-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00007-1)

Forsyth, C. B., Shannon, K. M., Kordower, J. H., Voigt, R. M., Shaikh, M., Jaglin, J. A., Keshavarzian, A. (2011). Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028032>

Franzosa, E. A., Huang, K., Meadow, J. F., Gevers, D., Lemon, K. P., Bohannon, B. J. M., & Huttenhower, C. (2015). Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(22), E2930–E2938. <https://doi.org/10.1073/pnas.1423854112>

Fülling, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019, March 20). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus.... *Neuron*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>

Gao, K., Pi, Y., Mu, C., Farzi, A., Liu, Z., & Zhu, W. (2019). Increasing carbohydrate availability in the hindgut promotes hypothalamic neurotransmitter synthesis: aromatic amino acids linking the microbiota–brain axis. *Journal of Neurochemistry*, 149(5), 641–659. <https://doi.org/10.1111/jnc.14709>

Gazerani, P. (2019, September 1). Probiotics for Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20174121>

Georgescu, D., Ancusa, O., Georgescu, L., Ionita, I., & Reisz, D. (2016). Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope? *Clinical Interventions in Aging, Volume 11*, 1601–1608. <https://doi.org/10.2147/CIA.S106284>

Ghaisas, S., Maher, J., & Kanthasamy, A. (n.d.). Gut microbiome in health and disease: linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.012>

Ghaisas, S., Maher, J., & Kanthasamy, A. (2016, February 1). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.012>

Girolamo, F., Coppola, C., & Ribatti, D. (2017). Immunoregulatory effect of mast cells influenced by microbes in neurodegenerative diseases. *Brain, Behavior, and Immunity*, 65, 68–89. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.017>

Goodrich, J. K., Davenport, E. R., Waters, J. L., Clark, A. G., & Ley, R. E. (2016, April 29). Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome. *Science*. American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aad9379>

Gomes, P. C., & Maynard, D. da C. (2020). Relação entre o hábito alimentar, consumo de probiótico e prebiótico no perfil da microbiota intestinal: Revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 9(8), e718986101. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6101>

Grzeskowiak, L., Collado, M. C., Mangani, C., Maleta, K., Laitinen, K., Ashorn, P., Salminen, S. (2012). Distinct Gut microbiota in southeastern African and northern European infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54(6), 812–816. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318249039c>

Hiller, A. L., Murchison, C. F., Lobb, B. M., O'Connor, S., O'Connor, M., & Quinn, J. F. (2018). A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: Does age matter? *PLoS ONE*, 13(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203637>

Holzer, P., Farzi, A., Hassan, A. M., Zenz, G., Jacan, A., & Reichmann, F. (2017, November 22). Visceral inflammation and immune activation stress the brain. *Frontiers in Immunology*.

Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01613>

Kalampokini, S., Becker, A., Fassbender, K., Lyros, E., & Unger, M. (2019). Nonpharmacological Modulation of Chronic Inflammation in Parkinson's Disease: Role of Diet Interventions. *Parkinson's Disease*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7535472>

Keshavarzian, A., Green, S. J., Engen, P. A., Voigt, R. M., Naqib, A., Forsyth, C. B., Shannon, K. M. (2015). Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(10), 1351–1360. <https://doi.org/10.1002/mds.26307>

Kim, N., Yun, M., Oh, Y. J., & Choi, H. J. (2018, March 1). Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *Journal of Microbiology*. Microbiological Society of Korea. <https://doi.org/10.1007/s12275-018-8032-4>

Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W.-L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (pp.3–26). Codon Publications. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>

Kraeuter, A. K., Phillips, R., & Sarnyai, Z. (2020, July 13). Ketogenic therapy in neurodegenerative and psychiatric disorders: From mice to men. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109913>

Kujawska, M., & Jodynis-Liebert, J. (2018, November 12). What is the evidence that parkinson's disease is a prion disorder, which originates in the gut? *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19113573>

Lange, K. W., Nakamura, Y., Chen, N., Guo, J., Kanaya, S., Lange, K. M., & Li, S. (2019, June 1). Diet and medical foods in Parkinson's disease. *Food Science and Human Wellness*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.03.006>

Lin, C. H., Chen, C. C., Chiang, H. L., Liou, J. M., Chang, C. M., Lu, T. P., Wu, M. S. (2019). Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with

Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1528-y>

Liu, D., Ke, Z., & Luo, J. (2017, September 1). Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: the Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Autophagy. *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0079-9>

Liu, Y., & Zhang, B. S. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity in Parkinson's disease patients. *Neurological Sciences*, 35(1), 67–71. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1539-x>

Lombardi, V. C., De Meirleir, K. L., Subramanian, K., Nourani, S. M., Dagda, R. K., Delaney, S. L., & Palotás, A. (2018, November 1). Nutritional modulation of the intestinal microbiota: future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.04.004>

Marietta, E., Horwath, I., & Taneja, V. (2018, January 1). Microbiome, Immunomodulation, and the Neuronal System. *Neurotherapeutics*. Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0601-4>

Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018, January 1). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *CMGH*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>

McCarty, M. F., & Lerner, A. (2020). Nutraceuticals Targeting Generation and Oxidant Activity of Peroxynitrite May Aid Prevention and Control of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3624. <https://doi.org/10.3390/ijms21103624>

Mertsalmi, T. H., Aho, V. T. E., Pereira, P. A. B., Paulin, L., Pekkonen, E., Auvinen, P., & Scheperjans, F. (2017). More than constipation – bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *European Journal of Neurology*, 24(11), 1375–1383. <https://doi.org/10.1111/ene.13398>

Minato, T., Maeda, T., Fujisawa, Y., Tsuji, H., Nomoto, K., Ohno, K., & Hirayama, M. (2017). Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS ONE*, *12*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187307>

Mozaffari, S., Nikfar, S., Daniali, M., & Abdollahi, M. (2020, April 12). The pharmacological management of constipation in patients with Parkinson's disease: a much-needed relief. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1726319>

Mukherjee, A., Biswas, A., & Das, S. K. (2016, July 7). Gut dysfunction in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5742>

Noyce, A. J., Bestwick, J. P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C. H., Giovannoni, G., Lees, A. J., & Schrag, A. (2012, December). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology*. Ann Neurol. <https://doi.org/10.1002/ana.23687>

Olanow, C. W., Klein, C., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson's Disease | Harrison's Principles of Internal Medicine| AccessMedicine | McGraw-Hill Medical. Retrieved June 21, 2020. Retrieved from <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=192532363>

Parashar, A., & Udayabanu, M. (2017, May 1). Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.002>

Parkinson, J. (2002). *An Essay on the Shaking Palsy*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (Vol. 14). <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>

Pascale, A., Marchesi, N., Govoni, S., & Barbieri, A. (2020, July 1). Targeting the microbiota in pharmacology of psychiatric disorders. *Pharmacological Research*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104856>

Perez-Pardo, P., Dodiya, H. B., Broersen, L. M., Douna, H., van Wijk, N., Lopes da Silva, S.,

Kraneveld, A. D. (2018). Gut–brain and brain–gut axis in Parkinson’s disease models: Effects of a uridine and fish oil diet. *Nutritional Neuroscience*, 21(6), 391–402. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1294555>

Petticrew, M., & Roberts, H. (2006). M. Petticrew and H. Roberts. Systematic Reviews in the Social Sciences: A Practical Guide. *Counselling and Psychotherapy Research*, 6(4), 304–305. <https://doi.org/10.1080/14733140600986250>

Phillips, M. C. L., Murtagh, D. K. J., Gilbertson, L. J., Asztely, F. J. S., & Lynch, C. D. P. (2018). Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson’s disease: A pilot randomized controlled trial. *Movement Disorders*, 33(8), 1306–1314. <https://doi.org/10.1002/mds.27390>

Pierantozzi, M., Pietroiusti, A., Sancesario, G., Lunardi, G., Fedele, E., Giacomini, P., Stanzione, P. (2001). Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in Helicobacter pylori-infected Parkinson’s disease patients. In *Neurological Sciences* (Vol. 22, pp. 89–91). Neurol Sci. <https://doi.org/10.1007/s100720170061>

Quigley, E. M. M. (2017, December 1). Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6>

Rimmelzwaan, L. M., Van Schoor, N. M., Lips, P., Berendse, H. W., & Eekhoff, E. M. W. (2016, March 30). Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson’s Disease. *Journal of Parkinson’s Disease*. IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JPD-150615>

Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(1), 1600240. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>

Santos, S. F., De Oliveira, H. L., Yamada, E. S., Neves, B. C., & Pereira, A. (2019, June 4). The gut and Parkinson’s disease - A bidirectional pathway. *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00574>

Sasmita, A. O. (2019). Modification of the gut microbiome to combat neurodegeneration. *Reviews in the Neurosciences*, 30(8). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0005>

Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A. B., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Auvinen, P. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, 30(3), 350–358. <https://doi.org/10.1002/mds.26069>

Shen, L. (2015). Associations between B Vitamins and Parkinson's Disease. *Nutrients*, 7(9), 7197–7208. <https://doi.org/10.3390/nu7095333>

Soto, M., Herzog, C., Pacheco, J. A., Fujisaka, S., Bullock, K., Clish, C. B., & Kahn, C. R. (2018). Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism. *Molecular Psychiatry*, 23(12), 2287–2301. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0086-5>

Spielman, L. J., Gibson, D. L., & Klegleris, A. (2018, November 1). Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochemistry International*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.08.005>

Sureda, A., del Mar Bibiloni, M., Julibert, A., Bouzas, C., Argelich, E., Llompart, I., ... Tur, J. A. (2018). Adherence to the mediterranean diet and inflammatory markers. *Nutrients*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/nu10010062>

Tamtaji, O. R., Taghizadeh, M., Daneshvar Kakhaki, R., Kouchaki, E., Bahmani, F., Borzabadi, S., Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 38(3), 1031–1035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>

Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017, August 1). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>

Uyar, G. Ö., & Yildiran, H. (2019). A nutritional approach to microbiota in Parkinson's

disease. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. BMFH Press.  
<https://doi.org/10.12938/bmfh.19-002>

Vernocchi, P., Del Chierico, F., & Putignani, L. (2016, July 26). Gut microbiota profiling: Metabolomics based approach to unravel compounds affecting human health. *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01144>

Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P., & Prakash, S. (2017, October 1). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9>

WHO, & FAO. (2001). Probiotics in food Health and nutritional properties and guidelines for evaluation FAO FOOD AND NUTRITION PAPER. *Probiotics in Food*, 2. Retrieved from <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>

Yarandi, S. S., Peterson, D. A., Treisman, G. J., Moran, T. H., & Pasricha, P. J. (2016, April 1). Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: How gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. <https://doi.org/10.5056/jnm15146>

Zwickey, H., Lipski, L., Wu, W., Kong, Q., Tian, P., Zhai, Q., Kunugi, H. (2018). Nutritional modulation of the intestinal microbiota: future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(3), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.04.004>

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Rosiene Batista Santos – 35%

Heriberto Alves dos Anjos – 35%

Thawanny Tavares Ribeiro – 15%

Victor Déda De Melo Rocha Correia – 15%